

**УДК 615.32**

**DOI 10.29039/2413-1725-2025-11-2-224-236**

## **БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕТАБИОТИКОВ**

*Сорокин О. В.<sup>1</sup>, Зинатулин С. Н.<sup>1</sup>, Козлова А. П.<sup>2</sup>, Суботьялов М. А.<sup>2,3</sup>*

<sup>1</sup>*ООО «ВедаГенетика», Новосибирск, Россия*

<sup>2</sup>*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск, Россия*

<sup>3</sup>*ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия  
E-mail: subotyalov@yandex.ru*

Человеческий организм тесно связан с микрофлорой посредством низкомолекулярных соединений. Для поддержания и восстановления микроэкологии человеческого организма следует использовать не только живые бактерии, но и продукты бактериального лизиса и продукты их метаболизма – метабитики, которые можно разделить на активные метаболиты, структурные компоненты, нейромодуляторы, вещества, обладающие антибактериальной активностью, и антиоксиданты. Метабитики выступают в роли энергетического субстрата для нормофлоры кишечника и энтероцитов; сигнальными молекулами для энтероцитов и лимфоидно-ассоциированной иммунной системы стенки кишечника, «тренажерами иммунитета», угнетают развитие патогенной микробиоты и дрожжевой флоры. Это дает основание рассматривать метабитики в качестве перспективной группы препаратов для коррекции дисбиотических и системных метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** метабитики, бактериальные лизаты, ультрализаты, фитоэкстракты, экстракты лекарственных растений, микрофлора, микробиота.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Организм человека находится в симбиотических отношениях с микрофлорой кишечника. Это взаимодействие обусловлено действием низкомолекулярных соединений. Предположительно, число таких соединений, продуцируемых микроорганизмами и обладающих биологической активностью, воздействуя на метаболит человека, составляет более 40 000 [1].

Низкомолекулярные соединения микробного происхождения могут оказывать влияние на различные клетки, активируя их, ингибируя или проявляя индифферентность. Данные соединения продуцируют симбиотические микроорганизмы кишечника. Динамическое перекрестное взаимодействие между хозяином и его микробиотой важно для достижения и поддержания гомеостаза [2].

Недавно появились исследования двунаправленного взаимодействия между мозгом и микробиомом кишечника («ось кишечник–мозг»). Данная ось представляет собой сложную коммуникационную сеть, опосредованную центральной нервной системой, энтеральной нервной системой и различными

популяциями микробов, населяющих микробиом кишечника. Коммуникация поддерживается через блуждающий нерв, а также иммунную систему, метаболизм триптофана и микробные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, разветвленные аминокислоты и пептидогликаны [3].

Дисбиоз может приводить к развитию окислительного стресса, что может способствовать развитию атеросклероза. На сегодняшний день известно несколько родов, наиболее распространенных в кишечной микробиоте пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями, например, бактериальные типы *Proteobacteria* и *Fusobacteria* или роды *Gardnerella* (*G. vaginalis*), *Acidaminococcus* (*A. fermentans*), *Pseudomonas* (*P. aeruginosa*), *Necropsobacter* (*N. massiliensis*), *Prevotella* (*P. copri*), *Veillonella*, *Streptococcus*, *Desulfovibrio*, *Moraxella* и *Actinomyces* [4, 5].

Кроме этого показано, что дисбиоз может приводить к развитию различных заболеваний и метаболическим нарушениям. Можно заключить, что многие соматические болезни являются результатом дисбиозов [6].

В последнее время возникла идея о том, что для поддержания и восстановления микробиома можно применять как живые бактерии – пробиотики, так и отфильтрованные продукты их метаболизма и/или их структурные компоненты. Эти низкомолекулярные микробные компоненты, сохраняющие не меньшую лечебно-профилактическую эффективность, чем сами бактерии-пробиотики, получили название метабиотиков [7].

### МЕТАБИОТИКИ, ИЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ

*Ферментативные лизаты бактерий* – это особый специфический класс метабиотиков, получаемых разными способами ферментативного лизиса бактерий, содержащие обширный спектр продуктов метаболизма и структурные компоненты микроорганизмов [6].

Бактериальные лизаты являются хорошим питательным субстратом как для кишечных бактерий, так и для микробиоты других компартментов организма (слизистая бронхолегочной системы, мочевыводящих путей, кожи и т.д.). Мелкие белковые фракции легко поглощаются полезными бактериями и способствуют их росту.

По функциональным особенностям метабиотики подразделяют на 5 групп.

#### 1. Активные метаболиты

*Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК)* – это основные продукты микробной ферментации жиров и углеводов; представляют собой молекулы, которые состоят из двух-шести атомов углерода в одной цепи, заканчивающейся карбоксильной группой. Они оказывают множественные полезные эффекты на энергетический метаболизм млекопитающих. Механизмы, лежащие в основе этих эффектов, являются предметом интенсивных исследований и охватывают сложное взаимодействие между диетой, кишечной микробиотой и энергетическим метаболизмом хозяина [8].

Наиболее распространенными КЦЖК в кишечнике человека являются уксусная ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ , ацетат), масляная ( $\text{C}_3\text{H}_7\text{COOH}$ , бутират) и пропионовая ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ ,

пропионат) кислоты [8], на которые приходится более 90 % содержания КЦЖК в человеческих фекалиях и которые обнаруживаются в соотношении 3:1:1 соответственно [9]. Они присутствуют в многочисленных пищевых источниках, но наиболее известны тем, что ферментируются кишечной микробиотой в присутствии неперевариваемых пребиотических волокон [10].

Уксусная кислота является наиболее распространенной КЦЖК в кишечнике человека, состоит из 2 атомов углерода. Она вырабатывается широким спектром кишечных микроорганизмов и достигает относительно высоких концентраций в крови (130–200 мкМ) [11]. Около 2/3 кишечного ацетата образуется в результате ферментации пребиотических волокон (с использованием пирувата, а затем ацетил-КоА в качестве более ранних предшественников) в толстой кишке, а 1/3 – в результате бактериального ацетогенеза (образование ацетата из муравьиной кислоты или диоксида углерода и водорода) [12]. Уксусная кислота оказывает антигипоксическое влияние на слизистую оболочку кишечника, повышая усвоение кислорода, вместе с молочной кислотой регулирует уровень pH, тем самым увеличивая колонизационную резистентность, стимулирует моторную и секреторную активность кишечника, оказывает послабляющее действие [13].

Пропионовая кислота обуславливает колонизационную резистентность за счет блокады адгезии патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Данная кислота является субстратом в процессе глюконеогенеза и синтеза биогенных аминов.

Бутират является крупнейшей из трех больших КЦЖК, обнаруженных в организме человека, и состоит из 4 атомов углерода. Она в основном вырабатывается в кишечнике такими родами, как *Eubacterium*, *Roseburia*, *Anaerostipes*, *Coprococcus*, *Faecalibacterium* и *Subdoligranulum* [14].

Масляная кислота, образующаяся в результате ферментации крахмала с высоким содержанием амилозы, понижает общий окислительный стресс в кишечнике, а также может активировать различные ферменты, метаболизирующие прокарциноген, чтобы помочь в профилактике рака толстой кишки [15].

Данная кислота участвует в регуляции экспрессии генов посредством ингибирования гистоновых деацетилаз, преодолевает гематоэнцефалический барьер и регулирует его целостность [8], также активирует передачу сигналов глюкозы в оси кишечник–мозг, что, в конечном итоге, влияет на ожирение и массу тела [16].

Еще одним продуктом метаболизма пробиотических микроорганизмов являются *полисахариды*, потенцирующие рост бифидо- и лактобактерий. Полисахариды подавляют условно-патогенную микрофлору, обладают иммуномодулирующим действием, а также принимают участие в энергетическом обмене [17].

Важное значение для организма имеют *витамины группы В*. Витамины В1 и В6, являющиеся коферментами, принимают участие в метаболических процессах организма, необходимы для нормального роста и развития кишечной микрофлоры [18]. Дефицит витаминов группы В, таких как В1 (тиамин), В2 (рибофлавин), В3 (ниацин), В5 (пантотенат), В6 (пиридоксин), В7 (биотин), В9 (фолат) и В12 (кобаламин), является риском развития сердечно-сосудистых заболеваний,

остеопороза и невропатии [19]. Таксоны *Bacteroidota*, *Fusobacteria* и *Pseudomonadota* являются основными производителями этих витаминов, выполняя роль в поддержании кишечного гомеостаза хозяина. Подсчитано, что микробиота кишечника может обеспечивать до 30–80 % рекомендуемой суточной дозы пиридоксина, фолата и кобаламина [20, 21].

## **2. Структурные компоненты мембран**

Зачастую бактериальные лизаты называют «тренажерами иммунитета». Первые работы, посвященные изучению иммунологических свойств бактериальных лизатов, появились в 1950-х гг. [22, 23]. В 1970–1980-е гг. была доказана эффективность бактериальных лизатов для профилактики и коррекции респираторных инфекций [24].

Понимание механизмов, обеспечивающих эту функцию лизатов, стало возможным благодаря концепции, выдвинутой в конце 1980-х гг. Чарльзом Джейнвейном младшим (Charles Alderson Janeway Jr., 1943–2003). Согласно этой концепции, все микроорганизмы обладают универсальными консервативными молекулами (Pathogen-Associated Molecular Patterns, или PAMP), которые специфически распознаются клетками врожденного иммунитета [25].

Механизм действия бактериальных лизатов схож с таковым у вакцин. Попадая в организм человека, они воспринимаются как чужеродные агенты и провоцируют выработку факторов иммунной защиты. Нейтрофилы, моноциты, макрофаги, натуральные киллеры содержат на своей поверхности рецепторы (Pattern Recognition Receptors, PRR), обладающие идентичным строением, что позволяет обнаружить консервативные бактериальные структуры (PAMP). Главными семействами PRR-рецепторов, способных распознавать патогенные и непатогенные бактерии и активировать клеточный иммунный ответ, являются Toll-подобные рецепторы (TLR, от англ. Toll-like receptor) и NOD-подобные рецепторы (NLR, от англ. NOD-like receptor) [26].

Так, взаимодействие между лизатами и TLR, расположенными на поверхности моноцитов, приводит к их активации и дифференцировке в дендритные антигенпрезентирующие клетки. Последующая презентация бактериальных агентов дендритными клетками приводит к активации Т- и В-лимфоцитов и секреции антител [27].

*Мурамилдипептиды* – фрагменты пептидогликанов, главного компонента клеточной стенки бактерий, поглощаясь клетками иммунной системы, специфически взаимодействуют с рецепторами из семейства NLR. В итоге запускается сигнальный каскад реакций, индуцирующий экспрессию большого количества генов, в частности, генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, острофазовых белков, ферментов воспаления. После этого сигнал посредством промежуточных реакций поступает на транскрипционный ядерный фактор NF-κB, что приводит к активации синтеза провоспалительных цитокинов, интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), TNF-α, интерферонов (INF-γ), колониестимулирующих факторов. Стимуляция мурамилдипептидом синтеза

провоспалительных факторов усиливает антимикробную и цитотоксическую функцию нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, НК-клеток и Т-киллеров [28].

Эффективность применения бактериальных лизатов основана на инициации системы врожденного и адаптивного иммунитета и начинается с доставки бактериальных антигенов (АГ) и патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП) к М-клеткам пейеровых бляшек кишечника, которые обеспечивают доставку АГ и ПАМП к дендритным клеткам [29].

Далее идет активация Т- и В-лимфоцитов либо в самих бляшках, либо в брыжеечных лимфатических узлах. Активация адаптивного иммунитета приводит к увеличению продукции секреторных иммуноглобулинов А (sIgA) не только в желудочно-кишечном тракте, но и в верхних и нижних дыхательных путях. Этот феномен описан как солидарность слизистых [24].

Пероральные бактериальные лизаты увеличивают уровень системно циркулирующих антител разных изотипов к соответствующим бактериальным антигенам. В течение первых часов после перорального приема бактериальные лизаты активируют врожденные звенья иммунного ответа, включая усиление противоопухолевого иммунитета [30, 31].

После приема формируется иммунный ответ гораздо более широкой направленности – не только по отношению к ПАМП тех видов бактерий, которые подверглись лизису. Действие натуральных киллеров направлено против любых патогенов вне зависимости от их таксономической принадлежности [32].

В связи с текущей эпидемиологической ситуацией является актуальным вопрос применения метабиотиков при коронавирусной инфекции. Согласно данным зарубежных исследований, бактериальные лизаты подавляют экспрессию рецепторов и препятствуют связыванию S-белков SARS-CoV-2 с эпителиальными клетками дыхательных путей [33, 34], что обуславливает применение метабиотиков в профилактике и комплексной терапии коронавирусной инфекции.

### **3. Нейромодуляторы**

Микроорганизмы синтезируют вещества, оказывающие нейромодулирующий эффект. К ним относятся [35]:

1. Микробные гормоны и транмиттеры (серотонин, допамин, норадреналин, ацетилхолин, гистамин, триптамин и др.), участвующие в регуляции перистальтики, оказывая влияние на метасимпатическую нервную систему желудочно-кишечного тракта организма-хозяина.

2. Аминокислоты (аспартат, глутамат, глицин, таурин, триптофан), бутират, ацетат, пропионат, фенол и его производные, витамины В12, биотин, фолиевая, ниациновая, пантотеновая кислота, пиридоксин, рибофлавин, тиамин, выполняющие роль кофакторов и кофакторов синтеза нейромодуляторов и нейротрансмиттеров или нейропсихических реакций.

3. Оксид азота, монооксид углерода, углекислый газ, сероводород, водород, метан, аммиак, продукты микробной трансформации различных соединений. Оказывают свои эффекты посредством нейроэндокринных, иммунологических и биохимических реакций.

#### 4. Вещества с антибактериальной активностью

*Бактериоцины* – это очень разнообразные, распространенные и гетерогенные антимикробные пептиды, которые рибосомально синтезируются бактериями и археями. С момента их открытия около века назад растет интерес к исследованию и применению бактериоцинов. Это в основном связано с их высокими антимикробными свойствами, узким или широким спектром активности, специфичностью, низкой цитотоксичностью и стабильностью. Хотя изначально бактериоцины применяли для улучшения качества и безопасности пищевых продуктов, в настоящее время их используют во всем мире в качестве устойчивой альтернативы антибиотикам [36].

Многочисленные исследования выявили неизбирательное воздействие антибиотиков на микробиоту, приводящее к дисбиозу и нарушению микробного состава и разнообразия, которые предрасполагают хозяина к нарушениям метаболизма и иммунной системы [37]. В отличие от антибиотиков, бактериоцины имеют узкий спектр действия, являются высокоспецифичными и могут подавлять патогены, не нарушая гомеостаз хозяина-микробиоты или не вызывая побочных эффектов. Бактериоцины могут быть применены для лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний, возникающих в результате дисбиоза [35, 36].

Кроме того, синтез бактериоцина большинством бактерий можно рассматривать как стратегию модуляции микробиома. Бактериоцины могут либо предотвращать инвазию аллохтонных бактерий, либо стимулировать иммунную систему для предотвращения окислительного стресса и воспаления [38]. В другом случае бактерии, продуцирующие бактериоцины, могут колонизировать сообщества, преимущественно населенные восприимчивыми штаммами [39]. Бактериальные взаимодействия внутри микробиоты характеризуются как конкуренцией (антагонизмом), так и сотрудничеством (мутуализмом), которые требуют тонкого баланса для нормального функционирования микробиоты. Однако механизмы, регулирующие интеграцию и модуляцию бактериоцинов в этой сложной многофакторной сети, остаются открытыми.

#### 5. Антиоксиданты

Ряд компонентов метабиотиков обеспечивают защиту организма от окислительного стресса, в связи с чем метабиотики могут эффективно применяться при воспалительных заболеваниях ЖКТ. Шендеров Б.А. с соавторами указывают, что к этим группам относятся: «Компоненты, связывающие ионы металлов, участвующие в окислительных реакциях (например,  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ); микробные антиоксидантные ферменты (супероксид-дисмутаза – Fe-SOD, Mn-SOD, каталаза и др.); микробные структурные компоненты и метаболиты с антиоксидантным эффектом (протеины, пептиды, полисахариды, глутатион, масляная кислота, фолат, витамин B12, тиамин), снижающие окислительный стресс за счет прямого или косвенного увеличения синтеза антиоксидантных ферментов хозяина; микробные соединения, участвующие в регуляции сигнальных антиоксидантных путей хозяина (Nrf2-Keap1-ARE; NF- $\kappa$ B, протеинкиназы MAPK, PKC), вовлекаемые в поддержание редокс-потенциала организма; микробные компоненты,

модулирующие регуляцию клетками хозяина синтеза свободных радикалов; микробные соединения (например, органические кислоты, бактериоцины, биосурфактаны), восстанавливающие кишечную микробиоту хозяина и ингибирующие пролиферацию патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и связанных с ними кишечную эндотоксинемию, метаболические нарушения и оксидативный стресс» [35, с. 89].

#### **ДРУГИЕ МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ**

Цвиттермицин (противомикробное свойство), цереулид (цитотоксическое, иммуномодулирующее свойство), колибактин (цитотоксическое свойство), тиливаллин (цитотоксическое свойство), полиамины (такие как спермидин, гомоспермидин, норспермидин, путресцин, кадаверин и 1,3-диаминопропан, имеющие множественные свойства) или лантхипептиды (рибосомальные пептиды, играющие важную роль в гомеостазе кишечника) – это всего лишь примеры других метаболитов, которые могут вырабатываться микробиотой кишечника, при этом следует отметить, что многие из них синтезируются только бактериями. В любом случае, разнообразие соединений, вырабатываемых микробиотой, огромно и может отличаться у разных людей. Все метаболиты могут оказывать системное воздействие на организм человека [40].

#### **СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В РАЗВИТИИ МЕТАБИОТИКОВ**

На современном этапе развития биотической медицины набирает обороты разработка бактериальных лизатов, усиленных экстрактами лекарственных растений. Препараты на основе метабиотиков и фитоэкстрактов уже зарекомендовали себя как эффективные средства для нормализации работы желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых, восстановления нормальной микрофлоры кишечника, предотвращения развития респираторных инфекций, поддержки функции сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, коррекции нежелательных явлений на фоне химиотерапии, в лечении геронтологических пациентов и т.д. [31, 41]

По мере расширения спектра работ, посвященных связи между кишечником и неврологическими заболеваниями, ожидается, что исследования оси кишечник–мозг будут особенно интересными. На сегодняшний день известно, что метабиотики оказывают влияние на функционирование мозга, нейровоспаления и даже могут быть использованы в лечении РАС. Кроме того, для дальнейших клинических исследований на людях противораковых эффектов, вызванных хроническим воспалением, необходимы новые вещества, полученные из пробиотиков и метабиотиков [42].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Вышеперечисленное дает основание рассматривать метабиотики как перспективную группу веществ для коррекции дисбиотических и системных метаболических нарушений у взрослых и детей. Высокий терапевтический

потенциал метабитиков, обусловленный их иммуномодулирующим, антиоксидантным, антибактериальным, нейромодулирующим и другими свойствами, может быть использован как для коррекции различных патологий, так и в качестве профилактического средства как обогащающая пищевая добавка.

### Список литературы

1. Rani L. Unravelling the role of gut microbiota in Parkinson's disease progression: Pathogenic and therapeutic implications / L. Rani, A. C. Mondal // *Neuroscience Research*. – 2021. – No 168. – P. 100–112.
2. Rooks M. G. Gut microbiota, metabolites and host immunity / M. G. Rooks, W. S. Garrett // *Nature Reviews Immunology*. – 2016. – Vol. 16, No 6. – P. 341–352.
3. Cryan J. F. The microbiota-gut-brain axis / J. F. Cryan, K. J. O'Riordan, C. S. M. Cowan [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2019. – No 99. – 1877–2013.
4. Wang Z. Dysbiosis of oral and gut microbiota and its association with metabolites in patients with different degrees of coronary artery stenosis / Z. Wang, L. Li, C. Wang [et al.] // *Chinese Medicine Journal*. – 2024. – No 137. – 1121–1123.
5. Luangphiphat W. Exploring of gut microbiota features in dyslipidemia and chronic coronary syndrome patients undergoing coronary angiography / W. Luangphiphat, P. Prombutara, V. Muangsillapasart [et al.] // *The Frontiers in Microbiology*. – 2024. – No 15. – P. 1384146.
6. Круглый стол «Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции» [электронный ресурс] URL: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Kruglyy\\_stol\\_Metabiotiki\\_novaya\\_ideya\\_ili\\_estestvennoe\\_razvitie\\_probioticheskoy\\_koncepcii/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Kruglyy_stol_Metabiotiki_novaya_ideya_ili_estestvennoe_razvitie_probioticheskoy_koncepcii/) (дата обращения: 22.10.2024)
7. Паценко М. Б. Значение и современные возможности пре- и метабитиков в лечении симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки / М. Б. Паценко, М. Д. Ардатская, А. А. Анучкин [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2024. – Т. 96, № 2. – С. 135–142.
8. den Besten G. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism / G. den Besten, K. van Eunen, A. K. Groen [et al.] // *Journal of Lipid Research*. – 2013. – No 54. – P. 2325–2340.
9. Schwiertz A. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects / A. Schwiertz, D. Taras, K. Schäfer [et al.] // *Obesity*. – 2010. – No 18. – P. 190–195.
10. Fernández J. Traditional processed meat products re-designed towards inulin-rich functional foods reduce polyps in two colorectal cancer animal models / J. Fernández, E. Ledesma, J. Monte [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – No 9. – P. 14783.
11. Moffett J. R. Acetate revisited: a key biomolecule at the nexus of metabolism, epigenetics and oncogenesis – Part 1: Acetyl-CoA, Acetogenesis and Acyl-CoA short-chain synthetases / J. R. Moffett, N. Puthillathu, R. Vengilote [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – No 11. – P. 580167.
12. Ríos-Covián D. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health / D. Ríos-Covián, P. Ruas-Madiedo, A. Margolles [et al.] // *The Frontiers in Microbiology*. – 2016. – No 7. – P. 185.
13. Hong Y. H. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43 / Y. H. Hong, Y. Nishimura, D. Hishikawa [et al.] // *Endocrinology*. – 2005. – No 146. – P. 5092–5099.
14. Louis P. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine / P. Louis, H. J. Flint // *The Fems Microbiology Letters*. – 2009. – No 294. – P. 1–8.
15. Treptow-van L. S. The carbohydrate crystalline and colonic microflora modulate expression of glutathione S-transferase subunits in colon of rats / L. S. Treptow-van, G. Rechkemmer, I. Rowland [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 1999. – No 38. – P. 76–83.
16. de Vadder F. Gut-brain signaling in energy homeostasis: the unexpected role of microbiota-derived succinate / F. de Vadder, G. Mithieux // *The Journal of Endocrinology*. – 2018. – Vol. 236, No 2. – P. R105–R108.
17. Плоскирева А. А. Патогенетическая терапия нарушений микробиоценоза желудочно-кишечного тракта при острых кишечных инфекциях у детей / А. А. Плоскирева // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. – 2017. – № 3. – С. 77–80.

18. Тохириён Б. Биотехнологическая программа в форме БАД для поддержки индигенной микрофлоры кишечника / Б. Тохириён, А. А. Вековцев, О. Н. Булашко [и др.] // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Пищевые и биотехнологии. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 65–73.
19. Wan Z. Intermediate role of gut microbiota in vitamin B nutrition and its influences on human health / Z. Wan, J. Zheng, Z. Zhu [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – No 9. – P. 1031502.
20. Daisley B. A. Emerging connections between gut microbiome bioenergetics and chronic metabolic diseases / B. A. Daisley, D. Koenig, K. Engelbrecht [et al.] // *Cell Reports*. – 2021. – No 37. – P. 110087.
21. Magnúsdóttir S. Systematic genome assessment of B-Vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes / S. Magnúsdóttir, D. Ravcheev, V. de Crécy-Lagard [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2015. – No 6. – P. 148.
22. Bosco G. Proprietà immunologiche e immunochemiche di lisati batterici ottenuti con ultrasuoni [Immunological and immunochemical properties of bacterial lysates obtained by ultrasonic waves] / G. Bosco // *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanit.* – 1950. – Vol. 13, No 1. – P. 57–67.
23. Duchon L. L'extrême sensibilité des phagocytes aux toxines microbiennes, aux toxines antibiotiques, aux lysats microbiens [The extreme sensitivity of phagocytes to bacterial and antibiotic toxins and to bacterial lysates] / L. Duchon // *Annales de l'Institut Pasteur (Paris)*. – 1952. – Vol. 82, No 5. – P. 655–658.
24. Drake C. H. Letter: Salivary antibody response to oral vaccine / C. H. Drake, J. E. Smith // *Lancet*. – 1975. – Vol. 27, No 2(7935). – P. 614–615.
25. Janeway C. A. Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology / C. A. Jr. Janeway // *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. – 1989. – Vol. 54, No 1. – P. 1–13.
26. Заплатников А. Л. Бактериальные лизаты: традиционные представления и новая парадигма / А. Л. Заплатников, А. А. Гирина, В. И. Свинцицкая [и др.] // *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 284–291.
27. Braido F. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections / F. Braido, F. Tarantini, V. Ghiglione [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2007. – Vol. 2, No 3. – P. 335–345.
28. Половинкина В. С. Иммуноадьювантные свойства мурамилдипептида / В. С. Половинкина, Е. Ю. Марков // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2012. – № 1. – С. 149–153.
29. Kearney S. C. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma / S. C. Kearney, M. Dziekiewicz, W. Feleszko // *Annals of allergy, asthma & immunology*. – 2015. – Vol. 114, No 5. – P. 364–369.
30. Van Avondt K. Bacterial immune evasion through manipulation of host inhibitory immune signaling / K. Van Avondt, N. M. van Sorge, L. Meyaard // *PLoS Pathogens*. – 2015. – Vol. 11, No 3. – P. e1004644.
31. Мансурова А. С. Роль пробиотиков в коррекции нежелательных явлений на фоне химиотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников / А. С. Мансурова, В. Е. Войццкий, С. Э. Красильников [и др.] // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2022. – Т. 6, № 4. – С. 15–24.
32. Калюжин О. В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов / О. В. Калюжин // *Российский аллергологический журнал*. – 2015. – № 4. – С. 45–51.
33. Fang L. OM-85 Broncho-Vaxom®, a bacterial lysate, reduces SARS-CoV-2 binding proteins on human bronchial epithelial cells / L. Fang, L. Zhou, M. Tamm [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, No 11. – P. 1544.
34. Pivniouk V. The OM-85 bacterial lysate inhibits SARS-CoV-2 infection of epithelial cells by downregulating SARS-CoV-2 receptor expression / V. Pivniouk, O. Pivniouk, A. DeVries [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 149, No 3. – P. 923–933.e6.
35. Шендеров Б. А. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека / Б. А. Шендеров, Е. И. Ткаченко, Л. Б. Лазебник [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2018. – Т. 151, № 3. – С. 83–92.

36. Reuben R. C. Bacteriocins: potentials and prospects in health and agrifood systems / R. C. Reuben, C. Torres // *Archives of Microbiology*. – 2024. – Vol. 206, No 5. – P. 233.
37. Hou K. Microbiota in health and diseases / K. Hou, Z-X. Wu, X-Y. Chen [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2022. – No 7. – P. 135.
38. Puls J-S. Staphylococcus epidermidis bacteriocin A37 kills natural competitors with a unique mechanism of action / J-S. Puls, B. Winnerling, J. J. Power [et al.] // *The ISME Journal*. – 2024. – Vol. 18, No 1. – P. 044.
39. Heilbronner S. The microbiome-shaping roles of bacteriocins / S. Heilbronner, B. Krismer, H. Brötz-Oesterheld [et al.] // *Nature Reviews Microbiology*. – 2021. – No 19. – P. 726–739.
40. Cuervo L. Low-molecular-weight compounds produced by the intestinal microbiota and cardiovascular disease / L. Cuervo, P. L. McAlpine, C. Olano [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, No 19. – P. 10397.
41. Шпагина Л. А. Роль мультисинбиотика в комплексном лечении геронтологических пациентов / Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, А. М. Горобей [и др.] // *Сибирский медицинский вестник*. – 2020. – № 3. – С. 50–54.
42. Jang H. J. A narrative review on the advance of probiotics to metabiotics / H. J. Jang, N. K. Lee, H. D. Paik // *Journal of Microbiology & Biotechnology*. – 2024. – Vol. 34, No 3. – P. 487–494.

## BIOLOGICAL ACTIVITY AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF METABIOTICS

*Sorokin O. V.<sup>1</sup>, Zinatulin S. N.<sup>1</sup>, Kozlova A. P.<sup>2</sup>, Subotyalov M. A.<sup>2,3</sup>*

<sup>1</sup>*VedaGenetics LLC, Novosibirsk, Russia*

<sup>2</sup>*Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia*

<sup>3</sup>*Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia*

*E-mail: subotyalov@yandex.ru*

The human body is closely connected to the microflora through thousands of biologically active low molecular weight compounds. In the last decade, the idea has spread that in order to maintain and restore the microecology of the human body, not only live bacteria should be used, but also products of bacterial lysis and filtered products of their metabolism. Such low molecular weight microbial components are called metabiotics.

According to their functional characteristics, metabiotics can be divided into the following large groups: 1) active metabolites (branched and unbranched short-chain fatty acids, including butyrate, acetate, propionate; nitric oxide, methane, vitamins, nucleotides, amino acids, peptides, etc.); 2) structural components (muramyl dipeptide, S-proteins, peptidoglycans, lipoteichoic acids, lipopolysaccharides (LPS), lectins, phospholipids, nucleic acids, etc.); 3) neuromodulators (serotonin, glycine, dopamine, norepinephrine, acetylcholine, tryptamine, etc.); 4) substances with antibacterial activity (lysozyme, bacteriocins, biosurfactants, polyamines, lectins, etc.); 5) antioxidants (peptides, polysaccharides, glutathione, butyric acid, vitamin B12, thiamine, etc.).

In the human body, metabiotics act as an energy substrate for the intestinal normoflora and enterocytes; signaling molecules for enterocytes and the lymphoid-associated immune system of the intestinal wall, "immune simulators", inhibit the

development of pathogenic microbiota and yeast flora, participate in the modulation of metabolic processes of both the microbiota itself and the body as a whole, have neuromodulating, antioxidant antibacterial action, they are one of the most powerful biological agents that support the growth and development of beneficial bacteria. This allows us to consider metabiotics as a promising group of drugs for the correction of dysbiotic and systemic metabolic disorders in adults and children.

At the present stage of the development of biotic medicine, an idea has been formed about targeted metabiotics in which bacterial lysates are enriched with extracts of medicinal plants. Preparations based on metabiotics and phytoextracts (phytolysates) have already proven themselves to be effective means for normalizing the gastrointestinal tract in children and adults, restoring normal intestinal microflora, preventing the development of respiratory infections, supporting the function of the cardiovascular and urinary systems, correcting adverse events against the background of chemotherapy, in the treatment of gerontological patients, etc.

Clinical studies on the use of phytolysates to maintain the intestinal microbiota against the background of chemo and radiation therapy in cancer patients in order to reduce the negative effects of antitumor therapy seem promising.

**Keywords:** metabiotics, bacterial lysates, ultralysates, phytoextracts, extracts of medicinal plants, microflora, microbiota.

#### References

1. Rani L., Mondal A. C., Unravelling the role of gut microbiota in Parkinson's disease progression: Pathogenic and therapeutic implications, *Neuroscience Research*, **168**, 100 (2021).
2. Rooks M. G., Garrett W. S., Gut microbiota, metabolites and host immunity, *Nature Reviews Immunology*, **16**(6), 341 (2016).
3. Cryan J. F., O'Riordan K. J., Cowan C. S. M., Sandhu K. V., Bastiaanssen T. F. S., Boehme M., Codagnone M. G., Cussotto S., Fulling C., Golubeva A. V., Guzzetta K. E., Jaggard M., Long-Smith C. M., Lyte J. M., Martin J. A., Molinero-Perez A., Moloney G., Morelli E., Morillas E., O'Connor R., Cruz-Pereira J. S., Peterson V. L., Rea K., Ritz N. L., Sherwin E., Spichak S., Teichman E. M., van de Wouw M., Ventura-Silva A. P., Wallace-Fitzsimons S. E., Hyland N., Clarke G., Dinan T. G., The microbiota-gut-brain axis, *Physiological Reviews*, **99**, 1877 (2019).
4. Wang Z., Li L., Wang C., Wang Q., Wang F., Xu X., Zhou X., Dysbiosis of oral and gut microbiota and its association with metabolites in patients with different degrees of coronary artery stenosis, *Chinese Medicine Journal*, **137**, 1121 (2024).
5. Luangphiphat W., Prombutara P., Muangsillapasart V., Sukitpunyaroj D., Eeckhout E., Taweechotipatr M., Exploring of gut microbiota features in dyslipidemia and chronic coronary syndrome patients undergoing coronary angiography, *The Frontiers in Microbiology*, **15**, 384146 (2024).
6. Roundtable "Metabiotics: a new idea or natural development of the probiotic concept" URL: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Kruglyy\\_stol\\_Metabiotiki\\_novaya\\_ideya\\_ili\\_estestvennoe\\_razvitiye\\_probioticheskoy\\_koncepcii/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Kruglyy_stol_Metabiotiki_novaya_ideya_ili_estestvennoe_razvitiye_probioticheskoy_koncepcii/) (date of access: 22.10.2024)
7. Patsenko M. B., Ardatskaya M. D., Anuchkin A. A., Butorova L. I., Gaivoronsky I. N., Konkova L. A., Levin V. I., Nugaeva N. R., Pavlov A. I., Topchiy T. B., Patsenko O. Yu., The significance and modern capabilities of pre- and metabiotics in the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon, *Therapeutic archive*, **96**(2), 135 (2024).
8. den Besten G., van Eunen K., Groen A. K., Venema K., Reijngoud D. J., Bakker B. M., The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism, *Journal of Lipid Research*, **54**, 2325 (2013).
9. Schwirtz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N. A., Donus C., Hardt P. D., Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects, *Obesity*, **18**, 190 (2010).

10. Fernández J., Ledesma E., Monte J., Millán E., Costa P., de la Fuente V. G., García M. T. F., Martínez-Cambor P., Villar C.J., Lombó F., Traditional processed meat products re-designed towards inulin-rich functional foods reduce polyps in two colorectal cancer animal models, *Scientific Reports*, **9**, 14783 (2019).
11. Moffett J. R., Puthillathu N., Vengilote R., Jaworski D. M., Namboodiri A. M., Acetate revisited: a key biomolecule at the nexus of metabolism, epigenetics and oncogenesis – Part I: Acetyl-CoA, Acetogenesis and Acyl-CoA short-chain synthetases, *Frontiers in Physiology*, **11**, 580167 (2020).
12. Ríos-Covián D., Ruas-Madiedo P., Margolles A., Gueimonde M., de Los Reyes-Gavilán C. G., Salazar N., Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health, *The Frontiers in Microbiology*, **7**, 185 (2016).
13. Hong Y. H., Nishimura Y., Hishikawa D., Tsuzuki H., Miyahara H., Gotoh C., Choi K. C., Feng D. D., Chen C., Lee H. G., Katoh K., Roh S. G., Sasaki S., Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43, *Endocrinology*, **146**, 5092 (2005).
14. Louis P., Flint H. J., Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine, *The Fems Microbiology Letters*, **294**, 1 (2009).
15. Treptow-van L. S., Rechkemmer G., Rowland I., Dolara P., Pool-Zobel B. L., The carbohydrate crystalline and colonic microflora modulate expression of glutathione S-transferase subunits in colon of rats, *European Journal of Clinical Nutrition*, **38**, 76 (1999).
16. de Vadder F., Mithieux G., Gut-brain signaling in energy homeostasis: the unexpected role of microbiota-derived succinate, *The Journal of Endocrinology*, **236(2)**, R105 (2018).
17. Ploskireva A. A. Pathogenetic therapy of disorders of microbiocenosis of the gastrointestinal tract in acute intestinal infections in children, *Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum*, **3**, 77 (2017).
18. Tohirien B., Vekovtsev A. A., Bulashko O. N., Kotova T. V., Poznyakovsky V. M., Biotechnological program in the form of dietary supplements to support the indigenous intestinal microflora, *Bulletin of the South Ural State University. Series: Food and Biotechnology*, **8(2)**, 65 (2020).
19. Wan Z., Zheng J., Zhu Z., Sang L., Zhu J., Luo S., Zhao Y., Wang R., Zhang Y., Hao K., Chen L., Du J., Kan J., He H., Intermediate role of gut microbiota in vitamin B nutrition and its influences on human health, *Frontiers in Nutrition*, **9**, 1031502 (2022).
20. Daisley B. A., Koenig D., Engelbrecht K., Doney L., Hards K., Al K. F., Reid G., Burton J. P., Emerging connections between gut microbiome bioenergetics and chronic metabolic diseases, *Cell Reports*, **37**, 110087 (2021).
21. Magnúsdóttir S., Ravcheev D., de Crécy-Lagard V., Thiele I., Systematic genome assessment of B-Vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes, *Frontiers in Genetics*, **6**, 148 (2015).
22. Bosco G., Proprietà immunologiche e immunochimiche di lisati batterici ottenuti con ultrasuoni [Immunological and immunochemical properties of bacterial lysates obtained by ultrasonic waves], *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanit*, **13(1)**, 57 (1950).
23. Duchon L., L'extrême sensibilité des phagocytes aux toxines microbiennes, aux toxines antibiotiques, aux lysats microbiens [The extreme sensitivity of phagocytes to bacterial and antibiotic toxins and to bacterial lysates], *Annales de l'Institut Pasteur (Paris)*, **82(5)**, 655 (1952).
24. Drake C. H., Smith J. E., Letter: Salivary antibody response to oral vaccine, *Lancet*, **27(2(7935))**, 614 (1975).
25. Janeway C. A. Jr., Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology, *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, **54(1)**, 1 (1989).
26. Zaplatnikov A. L., Girina A. A., Svintsitskaya V. I., Lepiseva I. V., Leshik M. V., Bacterial lysates: traditional concepts and a new paradigm, *Russian medical journal. Mother and child*, **4(3)**, 284 (2021).
27. Braido F., Tarantini F., Ghiglione V., Melioli G., Canonica G. W., Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **2(3)**, 335 (2007).
28. Polovinkina V. S., Markov E. Yu., Immunoadjuvant properties of muramyl dipeptide, *Acta Biomedica Scientifica*, **1**, 149 (2012).
29. Kearney S. C., Dziekiewicz M., Feleszko W., Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma, *Annals of allergy, asthma & immunology*, **114(5)**, 364 (2015).

30. Van Avondt K., van Sorge N. M., Meyaard L., Bacterial immune evasion through manipulation of host inhibitory immune signaling, *PLoS Pathogens*, **11(3)**, e1004644 (2015).
31. Mansurova A. S., Voitsitsky V. E., Krasilnikov S. E., Sorokin O. V., Zinatulin S. N., Panova A. S., Bakulin K. A., Molokeev A. V., The role of probiotics in the correction of adverse events during chemotherapy in patients with ovarian malignancies, *Journal of Siberian Medical Sciences*, **6(4)**, 15 (2022).
32. Kalyuzhin O. V., The phenomenon of trained immunity and mechanisms of action of nonspecific immunomodulators, *Russian Allergological Journal*, **4**, 45 (2015)
33. Fang L., Zhou L., Tamm M., Roth M., OM-85 Broncho-Vaxom®, a bacterial lysate, reduces SARS-CoV-2 binding proteins on human bronchial epithelial cells, *Biomedicines*, **9(11)**, 1544 (2021).
34. Pivniouk V., Pivniouk O., DeVries A., Uhrlaub J.L., Michael A., Pivniouk D., VanLinden S. R., Conway M. Y., Hahn S., Malone S. P., Ezeh P., Churko J. M., Anderson D., Kraft M., Nikolich-Zugich J., Vercelli D., The OM-85 bacterial lysate inhibits SARS-CoV-2 infection of epithelial cells by downregulating SARS-CoV-2 receptor expression, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **149(3)**, 923 (2022).
35. Shenderov B. A., Tkachenko E. I., Lazebnik L. B., Ardatskaya M. D., Sinita A. V., Zakharchenko M. M., Metabiotics – a new technology for the prevention and treatment of diseases associated with microecological disorders in the human body, *Experimental and clinical gastroenterology*, **151(3)**, 83 (2018).
36. Reuben R. C., Torres C., Bacteriocins: potentials and prospects in health and agrifood systems, *Archives of Microbiology*, **206(5)**, 233 (2024).
37. Hou K., Wu Z-X., Chen X-Y., Wang J.Q., Zhang D., Xiao C., Zhu D., Koya J.B., Wei L., Li J., Chen Z.S., Microbiota in health and diseases, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, 135 (2022).
38. Puls J-S., Winnerling B., Power J. J., Krüger A. M., Brajtenbach D., Johnson M., Bilici K., Camus L., Fließwasser T., Schneider T., Sahl H. G., Ghosal D., Kubitscheck U., Heilbronner S., Grein F., Staphylococcus epidermidis bacteriocin A37 kills natural competitors with a unique mechanism of action, *The ISME Journal*, **18(1)**, 044 (2024).
39. Heilbronner S., Krismer B., Brötz-Oosterhelt H., Peschel A., The microbiome-shaping roles of bacteriocins, *Nature Reviews Microbiology*, **19**, 726 (2021).
40. Cuervo L., McAlpine P. L., Olano C., Fernández J., Lombó F., Low-molecular-weight compounds produced by the intestinal microbiota and cardiovascular disease, *International Journal of Molecular Sciences*, **25(19)**, 10397 (2024).
41. Shpagina L. A., Gerasimenko O. N., Gorobey A. M., Shpagin I. S., Gerasimenko D. A., Znakharenko E. A., Bakulin K. A., Molokeev A. V., Sorokin O. V., The role of multisynbiotics in the complex treatment of gerontological patients, *Siberian Medical Bulletin*, **3**, 50 (2020).
42. Jang H. J., Lee N. K., Paik H. D., A narrative review on the advance of probiotics to metabiotics, *Journal of Microbiology & Biotechnology*, **34(3)**, 487 (2024).